

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БИОРИТМОЛОГИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА ХОЛЕСТЕРИНА

Фадеева Алина Максимовна, студент биологического факультета Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королёва,

Беляков Владимир Иванович, доцент кафедры физиологии человека и животных Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королёва

В работе рассматриваются особенности биоритмологической организации репродуктивных процессов на примере эстрального цикла у крыс. Показано, что снижение выработки холестерина вызывает дезорганизацию эстрального цикла с увеличением продолжительности фазы диэструса. Полученные данные указывают на развитие гипоестрогенного состояния в условиях нарушения механизмов, определяющих оптимальную продукцию холестерина.

Ключевые слова: часовые гены, биоритмы, репродуктивная система, эстральный цикл, холестерин, эстрогены.

PHYSIOLOGICAL AND GENOTYPICAL ASPECTS OF THE BIORITHMOLOGICAL ORGANIZATION OF THE REPRODUCTIVE PROCESSES IN RATS UNDER CONDITIONS OF CHOLESTEROL DEFICIENCY

Fadeeva Alina Maksimovna, a student of the biological faculty of the Samara National Research University.

Belyakov Vladimir Ivanovich, Associate Professor at the Department of Human and Animal Physiology, Samara National Research University

The paper discusses the features of the biorhythmic organization of reproductive processes on the example of the estrous cycle in rats. It has been shown that a decrease in cholesterol production causes disorganization of the estrous cycle with an increase in the duration of the diestrus phase. The data obtained indicate the

development of a hypoestrogenic state under conditions of violation of the mechanisms determining the optimal production of cholesterol.

Key words: clock genes, reproductive system, estrous cycle, cholesterol, estrogens.

Как известно, регуляция работы репродуктивной системы представляет собой взаимодействие двух сигналов: гормонального, заключающегося в синтезе половых стероидных гормонов, и циркадианного, ежедневно поступающего из супрахиазматического ядра (СХЯ) гипоталамуса к нейрональным структурам[1]. Молекулярные механизмы регуляции представляют собой набор «часовых» генов (Per1, Per2, Per3, Cry-1, Cry-2, Clock, Bmal1/Mor3, Tim и др.), определяющих ритм нейроэндокринной системы репродукции. Нейроны СХЯ при помощи моносинаптического пути связываются с нейронами медиального преоптического ядра гипоталамуса и контролируют работу репродуктивной нейроэндокринной оси «Гипоталамус-аденогипофиз-половые железы». Важную роль в регуляции функционирования данной оси играют механизмы, связанные не только с функционированием биологических часов и активностью часовых генов, но и определяющие оптимальную продукцию холестерина (предшественника для синтеза половых гормонов)[2]. Цель исследования – изучить влияние экспериментальной модели дефицита холестерина на протекание эстрального цикла.

Условия и методы исследования

Методика исследования соответствовала требованиям ГОСТ 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)», а также Правилам лабораторной практики и директивам Европейской Конвенции по защите позвоночных животных. Эксперимент проведён на 11 половозрелых крысах-самках, массой от 205-280 г, имеющих регулярный эстральный цикл продолжительность 4–5 дней. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Кормление крыс осуществлялось в свободном режиме смесью для грызунов, вода подавалась при помощи автоматических поилок. Фазы эстрального цикла определяли с использованием бинокулярного микроскопа «Levenhuk 320» по соотношению основных типов клеток в мазке: лейкоцитов, промежуточных эпителиальных клеток, парабазальных клеток и чешуек. Вагинальные мазки исследовались ежедневно на протяжении двух недель в утренние часы. Результаты исследования описывались при помощи кольпоцитогаммы, для построения которой производили оценку следующих индексов: кариопикнотический индекс (КПИ); индекс промежуточных клеток

(ИПК) и индекс созревания. Для выведения индексов вели подсчет 100 клеток мазка. В целях исследования влияние экспериментальной модели дефицита холестерина на протекание эстрального цикла в ходе эксперимента крысам в течении 21 дня вводили перорально 0,25 -0,30 мл, 1 г/кг β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-редуктазы «Розувастатин-С3»[3].

Результаты исследования и их обсуждение

Так, максимальное значение КПИ достигается в стадию проэструса - 95 %, во время которой в мазке присутствует большое количество поверхностных и ороговевших клеток. Самое низкое значение КПИ отмечается в фазу диэструса - 45 %. Показатель ИПК в норме, достигает своего пика в фазу диэструса - 30 %, самый низкий показатель приходился на фазу эструса - 17 %. Отличия по фазам также оценивалось по индексу зрелости, т.е. по соотношению базальных, промежуточных и поверхностных клеток. Так, эструс характеризуется сдвигом индекса зрелости вправо, что указывает на достаточную эстрогенную активность, а особенностью диэструса является появление большего числа клеток из глубоких слоев слизистой (парабазальных клеток) и сдвигом индекса влево, т.е. гипоестрогенным состоянием. Фармакологическое воздействие ингибиторов β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-редуктазы «Розувастатин-С3» в первые 7 дней приема привело к уменьшению КПИ на стадиях диэструса и метаэструса, а также переходных стадиях диэструс-проэструс в среднем на 30%. ИПК на стадии метаэструса и переходных стадиях диэструс-проэструс снизился на 10-15%. После 7 дневного приема статинов, прослеживается значимое снижение числа поверхностных клеток, сочетающееся с тенденциями повышения представленности промежуточных и парабазальных клеток на стадии диэструса. По истечению 14 дней введения «Розувастатин-С3» произошло пролонгирование фазы диэструса, в результате чего нарушался переход эстрального цикла в фазу проэструса. Морфологическая картина мазков характеризовалась отсутствием поверхностных клеток с различной степенью выраженности пикнотических изменений ядра. Данные изменения в эстральном цикле косвенно указывают на развитие гипоестрогенного состояния. Т.о., регулирование репродуктивных процессов определяется активностью механизмов гипоталамического уровня (часовых генов и половых центров гипоталамуса), а также уровнем холестерина как предшественника синтеза половых гормонов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Алексеева М. Л. Регуляция репродукции и алгоритмы диагностики ее нарушений [Текст] / М.Л. Алексеева, Е.В. Екимова, В.Г. Колодыка // Проблемы репродукции. 2007. N3. С. 15 - 20.
2. Boden MJ, Varcoe TJ, Kennaway DJ. Circadian regulation of reproduction: from gamete to offspring // [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380455> дата обращения: 02.06.2017).
3. Urlep Z, Rozman D. The Interplay between Circadian System, Cholesterol Synthesis, and Steroidogenesis Affects Various Aspects of Female Reproduction // [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24065951> дата обращения: 20.05.2017).